

Khazhieva I. S., Glukhareva T. V.,
Morzherin Yu. Yu.

Y-Synthesis, Ltd,
60 Lunacharskogo street, 620027 Ekaterinburg
Phone: +7(343) 375-48-18;
E-mail: his_inna@mail.ru

Reaction of 4-acetyl-1,2,3-triazol-5-olate with hydrazine derivatives

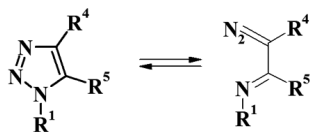
1,2,3-triazoles attract attention because of their ability to ring open leading to α -diazoimin and intramolecular rearrangements to form various heterocyclic systems. Previously, the interaction of the 1*H*-1,2,3-triazole-5-ol sodium salt with amine hydrochloride resulting in the formation of isomeric 1,2,3-triazoles has been studied. In this paper, we present a study of the interaction of 4-acetyl-1,2,3-triazole-5-ol sodium salt with hydrazine derivatives. As result, 5-methyl-1,2,3-triazol-4-phenylcarboxamide-phenylamide and bis 5,5'-dimethyl-[1,1']bi[[1,2,3] triazolyl]-4,4'-dicarboxylic acid derivatives were synthesized.

© Khazhieva I. S., Glukhareva T. V., Morzherin Yu. Yu., 2015

Introduction

Among 1,2,3-triazoles there are some compounds which exhibit various biological activities (antibacterial, anti-tumoral, anti-fungal¹, immunosuppressive²), and various technical properties. Currently, the search continues for new 1,2,3-triazole derivatives which have biological activity, and, consequently, there is an increase in number of publications dedicated to 1,2,3-triazoles.

Furthermore, 1,2,3-triazoles exhibit

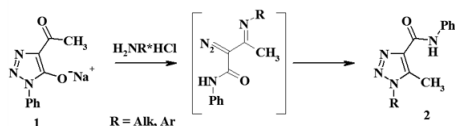


interesting chemical properties, such as ring-chain isomerisation, rearrangement

and transformation of the ring. This is determined by the ability of 1,2,3-triazoles to ring opening with the formation of α -diazoimine.

We have previously shown that reaction of sodium 4-acetyl-1,2,3-triazolate 1 with amine hydrochlorides proceeds with the formation of 5-methyl-1,2,3-triazol-4-carboxamides 2³.

In this study, we investigated reaction of sodium 4-acetyl-1,2,3-triazolate 1 with hydrazine derivatives.



И. С. Хажиева, Т. В. Глухарева,
Ю. Ю. Моржерин

ООО «У-Синтез»

620027, г. Екатеринбург, ул. Луначарского, 60;

тел.: (343) 375-48-18;

E-mail: his_inna@mail.ru

Исследование реакции 4-ацетил-1,2,3-триазол-5-олата натрия с производными гидразина

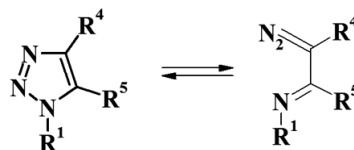
1,2,3-Триазолы привлекают внимание своей способностью к раскрытию цикла с образованием α -диазоимина и внутримолекулярным перегруппировкам и трансформациям с образованием различных гетероциклических систем. Ранее нами было изучено взаимодействие 1,2,3-триазолата натрия с гидрохлоридами аминов, приводящее к образованию изомерных 1,2,3-триазолов. В данной работе мы представляем исследование взаимодействия 4-ацетил-1,2,3-триазол-5-олата натрия с производными гидразина. Были получены производные 5-метил-1,2,3-триазол-4-фенилкарбоксамидов и бис-фениламид 5,5'-диметил-[1,1']би[[1,2,3]триазолил]-4,4'-дикарбоновой кислоты.

© Хажиева И. С., Глухарева Т. В., Моржерин Ю. Ю., 2015

Введение

Среди производных 1,2,3-триазола обнаружены вещества, обладающие различными видами биологической активности: бактерицидной, противоопухолевой, фунгицидной [1], иммуноподавляющей [2], а также разнообразными техническими свойствами. В последнее время активно продолжается поиск новых производных 1,2,3-триазола, обладающих биологической активностью, и, как следствие этого, наблюдается рост количества публикаций, посвященных 1,2,3-триазолам.

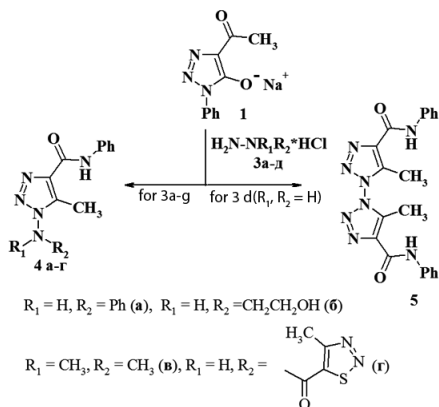
Кроме того, 1,2,3-триазолы проявляют интересные химические свойства, такие как кольчато-цепная изомерия, перегруппировки и трансформации цикла. Это обусловлено способностью 1,2,3-триазолов к раскрытию кольца с образованием α -диазоимина.



Results and Discussion

It was shown that the reaction of sodium 1,2,3-triazolate **1** with equimolar amount of hydrazine hydrochlorides **3 a-g** leads to 1-amino-5-methyl-1,2,3-triazol-4-yl-carboxamides, **4 a-g**.

However, bistriazole **5** was isolated using unsubstituted hydrazine in the re-

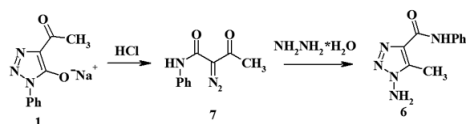


action. In this case, one molecule of hy-

drazine reacts with two molecules of triazolate, accompanied by rearrangement of two triazole rings. Perhaps, this course of the reaction is due to slow dissolving of hydrazine hydrochloride in ethanol.

1-Amino-1,2,3-triazol **6** was prepared in the reaction of 2-diazoacetoacetanilid hydrazine hydrate **7** obtained after acidification of sodium 1,2,3-triazolate aqueous solution.

Thus we obtained previously un-



described phenylamide derivatives 5-methyl-1- (R-amino) -1 H [1,2,3] triazole-4-carboxylic acid and bis-phenylamid-5,5'-dimethyl-[1, 1'] bi [[1,2,3] triazolyl] -4,4'-dicarboxylic acid.

The experimental part

Reaction monitoring and the individuality of the synthesized compounds was performed by TLC plates SolufoUV 254 in the system: chloroform (Visualisation under UV lamp). IR spectra were recorded on a spectrophotometer Bruker Alpha. NMR ^1H and ^{13}C spectra were recorded on a spectrometer Bruker AvanceII (400 and 100 MHz, respectively), internal standard is TMS, in the Laboratory of comprehensive research and evaluation of organic materials at CCU UFU. Mass spectres were recorded on a spectrometer

MAT 11 (EI, 70 eV). Melting points were measured using art StuartSMP3 apparatus and were not corrected. Elemental analysis was performed on a CHNS-analyzer PE 2400 SeriesII.

Methods for preparation of **4 a-g** and **5**

(1.43 mmol) hydrazine hydrochloride **3 a-d** is added to an alcohol solution of sodium triazolate **1** 0.29 g (1.3 mmol). The reaction mixture was heated for 24 hours. After cooling, the precipitation was filtered off, washed with ethanol and dried.

Phenylamide 5-methyl-1-phenylamino-1H-[1,2,3] triazole-4-carboxylic acid (**4a**)

White crystalline solid 0.36 g (94.74%). Tm = 147.3 ° C. NMR ^1H : (DMSO- D_6 , d, ppm, J / Hz): 10.41 (1H, c,

-NH), 10.39 (1H, c, -NH), 7.85 (2H, d, J = 8.4, o-Ar-H), 7.33 (2H, dd, J = 7.5; J = 8.4, m-Ar-H), 7.23 (2H, dd, J = 7.5; J =

Ранее нами было показано, что взаимодействие 4-ацетил-1,2,3-триазолат-а натрия 1 с гидрохлоридами аминов протекает с образованием 5-метил-1,2,3-триазол-4-карбоксамидов 2³.

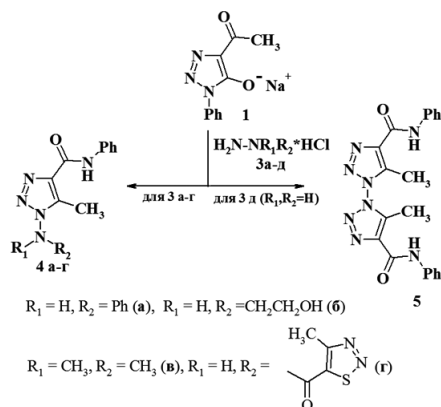
В данной работе было исследовано взаимодействие 4-ацетил-1,2,3-триа-зо-

лата натрия 1 с производными гидра-зина.



Результаты и обсуждение

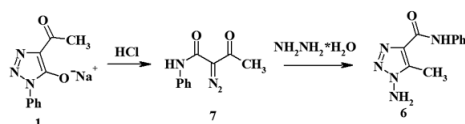
Было показано, что реакция 1,2,3-триазолат-а натрия 1 с эквимолярным количеством гидрохлоридов гидразинов 3 а-г приводит к 1-амино-5-метил-1,2,3-триазол-4-ил-карбокса-мидам 4 а-г.



Однако при использовании незамещенного гидразина гидрохлорида в результате реакции был выделен бистриазол 5. В данном случае одна молекула гидразина взаимодействует с двумя

молекулами триазолат-а, что сопровождается перегруппировкой двух триазольных циклов. Возможно такое протекание реакции связано с медленным растворением гидразина гидрохлорида в этаноле.

1-Амино-1,2,3-триазол 6 удалось получить при взаимодействии с гидразингидратом 2-диазоацетоацетанилида 7, полученного подкислением водного раствора 1,2,3-триазолат-а натрия.



Таким образом, нами были получены неописанные ранее производные фениламидов 5-метил-1-(R-амино)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбоновой кислоты и бис-фениламид 5,5'-диметил-[1,1']би[[1,2,3]триазилил]-4,4'-дикарбоновой кислоты.

Экспериментальная часть

Контроль за ходом реакции и индивидуальностью синтезированных соединений проводили методом ТСХ на пластинках SolufoUV 254 в системе: хлороформ (проявление УФ лампой). ИК-спектры записаны на спектрофотометре Bruker Alpha. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометре Bruker

AvanceII (400 и 100 Мгц соответственно), внутренний стандарт – ТМС, в Лаборатории комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов при ЦКП УрФУ. Масс-спектры зарегистрированы на спектрометре MAT 11 (ЭУ, 70 эВ). Температуры плавления определены на приборе

8,4, m-Ar-H), 7,09 (1H, dd, $J = 8,4$; $J = 7,5$, p-Ar-H), 6,92 (1H, dd, $J^1 = 8,4$; $J^2 = 7,5$, p-Ar-H), 6,51 (2H, d, $J = 8,4$, a-Ar-H), 2,47 (3H, s, CH_3). NMR ^{13}C specter: (DMSO- D_6 ,d, ppm): 159.61, 146.76,

139.02, 138.59, 137.67, 124.16, 121.82, 120.88, 113 37 8.7. Found, %: C 65,50, H 5,17, N 23,91. Calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$, %: C 65,52, H 5,15, N 23,88, O 5,45.

Phenylamide 5-methyl-1-(2-hydroxy-ethylamine)-1H-[1,2,3]triazole-4-carboxylic acid (4b)

Dark yellow oil, 0.36 g (89.45%). NMR ^1H : (DMSO- D_6 , d, ppm, J / Hz): 9.99 (1H, c, -NH), 7,82 (2H, d, $J = 7,6$ o-Ar- H), 7,31 (2H, dd, $J = 7,6$; $J = 8,3$, m-Ar-H), 7,20 (1H, t., $J = 5,4$, -NH), 7.05 (1H, dd., $J = 7,4$; $J = 7,4$, p-Ar-H),

4,06 (1H, bs, -OH) 3,56 (2H, b.t., $J = 5,5$, CH_2), 3.26 (1H, dd, $J = 5,5$, $J = 5,4$, CH_2) 2,56 (3H, s, CH_3). Found, %: C 55,15 H 5,80 N 26,80. Calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$, %: C 55,16, H 5,79, N 26,80, O 12,25.

Phenylamide 5-methyl-1-dimethylamino-1H-[1,2,3] triazole-4-carboxylic acid (4c)

Dark yellow oil, 0.34 g (92.73%). NMR ^1H : (DMSO- D_6 , d, ppm, J / Hz): 10.06 (1H, c, -NH), 7,82 (2H, d, $J = 7,6$, o-Ar -H), 7,29 (2H, dd, $J = 7,6$; $J = 7,4$, m-Ar-H), 7,05 (1H, dd, $J = 7,4$; $J = 7,4$,

p-Ar-H), 3,02 (3H, s, CH_3) 3,06 (3H, s, CH_3) 2,54 (3H, s, CH_3). Found, %: C 55,77 H 6,15 N 28,57. Calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$, %: C 58,76, H 6,16, N 28,55, O 6,52.%

(5-methyl-4-phenylcarboxamide - [1,2,3] triazole-1-yl)-amide 4-methyl [1,2,3] thiadiazole-5-carboxylic acid (4a)

White crystalline solid of 0.52 g (82.35%). Tm = 175,6°C. NMR ^1H : (DM-
SO- D_6 , d, ppm, J / Hz): 13.23 (1H, c, -NH), 10,28 (1H, c, -NH), 7,84 (2H , d, $J = 7,8$, o-Ar-H), 7,30 (2H, dd, $J = 7,8$;

$J = 7,9$, m-Ar-H), 7,07 (1H, t., $J = 7,9$; $J = 7,9$, p-Ar-H), 2,96 (3H, s, CH_3) 2,55 (3H, s, CH_3). Found, %: C 48,98 H 3,81 N 28,53. Calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$, %: C 48,97; H 3,82, N 28,55; O 9,32, S 9,34.

Bis-phenylamide 5,5'-dimethyl-[1,1 '] bi [[1,2,3] triazolyl] -4,4'-dicarboxylic acid (5)

White crystalline solid 0.30 g (84.35%). Tm = 217 ° C (180°C years). NMR ^1H : (DMSO- D_6 , d, ppm, J / Hz): 9.02 (2H, c, -NH), 7,74 (4H, d, o-Ar-H $J = 8,0$), 7.44 (4H, dd, $J = 7,6$; $J = 8,4$ m-Ar-H), 7,23 (2H, dd, $J = 7,2$, p-Ar -H). IR, (v, cm^{-1}) 3308,98 (-NH), 1666,04 (C = O). Mass specter (EI, 70 eV), m / z (Ires (%)): [M] $^{+}$ 402 (9.14). Found, %: C 59,71 H

4,47 N 18,04. Calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_2$, %: C 59,70; H 4,48 N 27,86; O 7,96.

Synthesis of 6

Hydrazine hydrate 0.07g (1.43 mmol) is added to an alcohol solution of 2- diazoacetanilid 7 0.26 g (1.3 mmol). The reaction mixture was refluxed for a day. After cooling the precipitate was filtered, washed with ethanol, and dried.

StuartSMP3 и не исправлены. Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе PE 2400 SeriesII.

Методика получения 4 а-г и 5

К спиртовому раствору триазолата натрия 1 0,29 г (1,3 ммоль) добавляют

(1,43 ммоль) гидрохлорида гидразина 3 а-д. Реакционную массу кипятят в течение суток. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают этанолом и сушат. Прохождение реакции отслеживают методом ТСХ.

Фениламид 5-метил-1-фениламино-1H-[1,2,3]триазол-4-карбоновой кислоты (4а)

Осадок белый кристаллический 0,36 г (94,74 %). $T_{пл} = 147,3\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H : (DMSO- D_6 , d, м.д., $J/\text{Гц}$): 10,41 (1H, c, -NH), 10,39 (1H, c, -NH), 7,85 (2H, д, $J=8,4$, o-Ar-H), 7,33 (2H, д.д., $J=7,5$; $J=8,4$, m-Ar-H), 7,23 (2H, д.д., $J=7,5$; $J=8,4$, m-Ar-H), 7,09 (1H, д.д., $J=8,4$; $J=7,5$, p-Ar-H), 6,92 (1H, д.д.,

$J^1 = 8,4$; $J^2 = 7,5$, p-Ar-H), 6,51 (2H, д, $J = 8,4$, o-Ar-H), 2,47 (3H, c, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C : (DMSO- D_6 , d, м.д.): 159,61, 146,76, 139,02, 138,59, 137,67, 124,16, 121,82, 120,88, 113,37, 8,7. Найдено, %: C 65,50, H 5,17, N 23,91. Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$, %: C 65,52, H 5,15, N 23,88, O 5,45.

Фениламид 5-метил-1-(2-гидрокси-этиламино)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбоновой кислоты (4б)

Темно-желтое масло 0,36 г (89,45 %). Спектр ЯМР ^1H : (DMSO- D_6 , d, м.д., $J/\text{Гц}$): 9,99 (1H, c, -NH), 7,82 (2H, д, $J = 7,6$ o-Ar-H), 7,31 (2H, д.д., $J = 7,6$; $J = 8,3$, m-Ar-H), 7,20 (1H, т., $J = 5,4$, -NH), 7,05 (1H, д.д., $J = 7,4$; $J = 7,4$, p-Ar-

H), 4,06 (1H, уш.с., -OH) 3,56 (2H, уш.т., $J = 5,5$, $-\text{CH}_2$), 3,26 (1H, д.д., $J = 5,5$, $J = 5,4$, $-\text{CH}_2$) 2,56 (3H, c, CH_3). Найдено, %: C 55,15 H 5,80 N 26,80. Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$, %: C 55,16, H 5,79, N 26,80, O 12,25.

Фениламид 5-метил-1-диметиламино-1H-[1,2,3]триазол-4-карбоновой кислоты (4в)

Темно-желтое масло 0,34 г (92,73 %). Спектр ЯМР ^1H : (DMSO- D_6 , d, м.д., $J/\text{Гц}$): 10,06 (1H, c, -NH), 7,82 (2H, д, $J = 7,6$, o-Ar-H), 7,29 (2H, д.д., $J = 7,6$; $J = 7,4$, m-Ar-H), 7,05 (1H, д.д.,

$J = 7,4$; $J = 7,4$, p-Ar-H), 3,02 (3H, c, CH_3) 3,06 (3H, c, CH_3) 2,54 (3H, c, CH_3). Найдено, %: C 55,77 H 6,15 N 28,57. Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$, %: C 58,76, H 6,16, N 28,55, O 6,52%.

(5-метил-4-фенилкарбоксамоил--[1,2,3]триазол-1-ил)-амид 4-метил-[1,2,3]тиадиазол-5-карбоновой кислоты (4г)

Осадок белый кристаллический 0,52 г (82,35 %). $T_{пл} = 175,6\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H : (DMSO- D_6 , d, м.д., $J/\text{Гц}$): 13,23 (1H, c, -NH), 10,28 (1H, c, -NH), 7,84 (2H, д, $J = 7,8$, o-Ar-H), 7,30 (2H, д.д., $J = 7,8$; $J = 7,9$, m-Ar-H), 7,07 (1H,

т., $J = 7,9$; $J = 7,9$, p-Ar-H), 2,96 (3H, c, CH_3) 2,55 (3H, c, CH_3). Найдено, %: C 48,98 H 3,81 N 28,53. Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$, %: C 48,97; H 3,82, N 28,55; O 9,32, S 9,34.

Phenylamid 5-methyl-1-amino-1H-[1,2,3] triazole-4-carboxylic acid (4c)

White crystalline solid of 0.32 g (83.39%). Tm = 199 ° C (120°C years). NMR ¹H: (DMSO-D₆, d, ppm, J / Hz): 9.96 (1H, b.c., -NH), 7.80 (2H, d., O-Ar-H J = 8,0), 7.2 (2H, dd, J = 8,0 m-Ar-H), 7.04 (2H, dd, J = 8,0, p-Ar -H), 6.76 (2H, c., -NH₂), 2.54 (1H, c, -3). Mass spectrum³ (EI, 70 eV), m / z (Irel (%)): [M]+217. Found, %: C 55,28 H 5,07 N 25,80. Calculated for C₁₀H₁₁N₃O, %: C 55,29; H 5,06 N 25,81; O 7,37

1. Tome A. C. Five-Membered Hetarenes with Three or More Heteroatoms. *Science of Synthesis*. 2004; 13:415–602. [Google Scholar].
2. Alvarez R., Velazquez S., Felix A., Aquaro S., Clercq E., Perno C.-F., Karsson A., Balzarini J., Camarasa M.J. 1,2,3-Triazole-[2,5-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-. beta.-D-ribofuranosyl]-3'-spiro-5"-(4"-amino-1",2"-oxathiole 2",2"-dioxide) (TSAO) Analogs: Synthesis and Anti-HIV-1 Activity. *Journal of Medical Chemistry*. 1994; 4185(37):4185–4194. doi: 10.1021/jm00050a015. [Google Scholar].
3. Khazhieva I.S., Glukhareva T.V., Morzherin Yu.Yu. XXIII Russian molodezhnaya scientific conference «Problems of theoretical and experimental chemistry». Ekaterinburg, UrFU: 23–26 April 2013:506–507. [Google Scholar].

Бис-фениламид 5,5'-диметил-[1,1']би[[1,2,3]триазилил]-4,4'-дикарбоновой кислоты (5)

Осадок белый кристаллический 0,30 г (84,35 %). $T_{пл} = 217\text{ }^{\circ}\text{C}$ (лет $180\text{ }^{\circ}\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H : (DMSO- D_6 , d, м.д., J/Гц): 9,02 (2H, с, -NH), 7,74 (4H, д, o-Ar-H $J=8,0$), 7,44 (4H, д.д., $J = 7,6$; $J = 8,4$ м-Ar-H), 7,23 (2H, д.д., $J = 7,2$, p-Ar-H) ИК спектр, ν , см^{-1} 3308,98 (-NH), 1666,04 (C=O) Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (Iотн (%)): [M]+402(9,14). Найдено, %: C 59,71 N

4,47 N 18,04. Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_2$, %: C 59,70; H 4,48 N 27,86; O 7,96.

Методика получения 6

К спиртовому раствору 2-диазо-ацетанилида 7 0,26 г (1,3 ммоль) добавляют 0,07 г (1,43 ммоль) гидразин гидрата. Реакционную массу кипятят в течение суток. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают этанолом и сушат. Прохождение реакции отслеживают методами ТСХ.

Фениламид 5-метил-1-амино-1H-[1,2,3]триазол-4-карбоновой кислоты (4в)

Осадок белый кристаллический 0,32 г (83,39 %). $T_{пл} = 199\text{ }^{\circ}\text{C}$ (лет $120\text{ }^{\circ}\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H : (DMSO- D_6 , d, м.д., J/Гц): 9,96 (1H, уш.с., -NH), 7,80 (2H, д., o-Ar-H $J = 8,0$), 7,2 (2H, д.д., $J = 8,0$ м-Ar-H), 7,04 (2H, д.д., $J = 8,0$,

p-Ar-H), 6,76 (2H, с., -NH₂), 2,54 (1H, с, -3). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (Iотн (%)): [M]+217. Найдено, %: C 55,28 H 5,07 N 25,80. Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$, %: C 55,29; H 5,06 N 25,81; O 7,37.

1. Tome A. C. // Five-Membered Heteroarenes with Three or More Heteroatoms // Science of Synthesis. 2004 V. 13. New York. P. 415–602.
2. Alvarez R., Velazquez S., Felix A. S., Aquaro S., De Clercq E., Perno C.-F. Karlsson A., Balzarini J. and Camarasa M. J. // Journal of Medicinal Chemistry. 1994. № 37. P. 4185–4194.
3. Хажиева И. С., Глухарева Т. В., Моржерин Ю. Ю. // XXIII Рос. молодеж. науч. конф. «Проблемы теоретической и экспериментальной химии», Екатеринбург, 23–26 апреля 2013 г. : сб. тезисов докладов. Екатеринбург: Урал. ун-т, 2013. С. 506–507.